

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/27, A61P 25/28, 25/30	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/32185 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 2000 (08.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT99/00284 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. November 1999 (22.11.99) (30) Prioritätsdaten: A 1995/98 27. November 1998 (27.11.98) AT (71)(72) Anmelder und Erfinder: FISCHER, Peter [AT/AT]; Dombacherstrasse 25, A-1170 Wien (AT). (74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: USE OF EFFECTORS OF THE CENTRAL CHOLINERGIC NERVOUS SYSTEM (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON EFFEKTOREN DES ZENTRALEN CHOLINERGEN NERVENSYSTEMS ZUR BEHANDLUNG DES DELIRIUMS (57) Abstract <p>The invention relates to the use of effectors of the central cholinergic nervous system for the production of a preparation to treat non-anticholinergic delirium.</p> (57) Zusammenfassung <p>Beschrieben wird die Verwendung von Effektoren des zentralen cholinergen Nervensystems zur Herstellung einer Präparation zur Behandlung von nicht-anticholinergem Delir.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

VERWENDUNG VON EFFEKTOREN DES ZENTRALEN CHOLINERGEN NERVENSYSTEMS ZUR BEHANDLUNG DES DELIRIUMS

Acetylcholin ((2-Acetoxyethyl)-trimethylammonium-hydroxid) ist der Neurotransmitter der cholinergen Synapsen. Cholinerge Synapsen finden sich in sämtlichen Bahnen des parasympathischen Nervensystems, an den präganglionären Sympathikusfasern, den peripheren motorischen Neuronen und in praktisch allen Regionen des zentralen Nervensystems (an allen cholinergen Synapsen des zentralen Nervensystems).

Acetylcholin wird im Axon in der Nähe der präsynaptischen Membran durch das Enzym Cholin-O-Acetyltransferase durch Acetylierung von Cholin gebildet und in den synaptischen Vesikeln gespeichert. Bei Erregung der präsynaptischen Nervenzelle strömen Ca-Ionen ein und bewirken die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt. An der postsynaptischen Membran bindet Acetylcholin an spezielle Rezeptoren ("Acetylcholinrezeptoren"), wodurch eine Signalübertragung an die postsynaptische Zelle erreicht wird. Postsynaptische Zellen können dabei z.B. eine weitere Nervenzelle, eine Muskelzelle oder eine Drüsenzelle sein. Ein Abbau des Acetylcholins in Cholin und Acetat durch das Enzym Acetylcholin-Esterase bewirkt die Beendigung des Erregungszustandes und die Wiederherstellung der Erregungsbereitschaft. Cholin kann anschließend von der präsynaptischen Zelle erneut aufgenommen und wiederverwertet werden.

Bei den Acetylcholin-Rezeptoren unterscheidet man prinzipiell zwei Typen, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Reaktion auf die Agonisten Muscarin und Nicotin als nicotinische und muscarinische Acetylcholin-Rezeptoren bezeichnet werden.

Nicotinische Rezeptoren sind an den sympathischen und parasympathischen Ganglien, an den neuromuskulären Endplatten und auch im Gehirn lokalisiert. Ihr Vorkommen im Gehirn wird mit dem Lernen, der Wirkung des Nicotins auf die Lernfähigkeit und mit der Alzheimerschen Krankheit in Verbindung gebracht. Der nicotinische Acetylcholin-Rezeptor gilt als der bestuntersuchteste Rezeptor eines Neurotransmitters und besteht aus fünf Polypeptidketten (2

α -, jeweils eine β -, γ - und δ -Kette), die eine fünfeckige Pore in der Membran bilden. Diese Pore wirkt als Kationen-Kanal, der geöffnet wird, sobald Acetylcholin an beide α -Untereinheiten gebunden ist. Als Hemmstoffe dieses Ionenkanals wirken verschiedene Schlangengifte (z.B. α -Bungarotoxin, Kobratoxin), das Pfeilgift Curare ((+)-Tubocurarin), Lophotoxin sowie etliche quarternäre Ammoniumverbindungen, die anstelle von Acetylcholin binden können. Es gibt eine noch unbestimmte Zahl (mindestens jedoch 3) Subtypen des nicotinischen Acetylcholin-Rezeptors.

Muscarinische Rezeptoren bestehen aus einer einzigen Polypeptidkette und üben ihren Einfluß über G-Proteine und verschiedene Effektoren, wie Phospholipase C oder Adenylat-Cyclase aus. Es werden fünf Subtypen pharmakologisch definiert, wobei im zentralen Nervensystem hauptsächlich M_1 - und M_4 - und nur in geringen Mengen M_2 - und M_3 - und M_5 -Rezeptoren vorkommen. Die exzitatorische Wirkung der M_1 - und M_3 -Rezeptoren und deren Lokalisation im Hippocampus lassen bei Aktivierung dieser Rezeptoren positive kognitive Effekte erwarten, während über den M_2 -Rezeptor eine inhibitorische Wirkung erzielt wird und keine Besserung kognitiver Defizite erwartet werden können. Hingegen würden auch Antagonisten am M_2 -Rezeptor das zentrale cholinerge Nervensystem aktivieren.

Arzneimittel, die eine mit Acetylcholin vergleichbare erregungsübertragende Wirkung haben, werden als Cholinergika oder Parasympathikomimetika bezeichnet und solche, die diesen Prozessen entgegenwirken, also z.B. die Acetylcholin-Rezeptoren hemmen, als Anticholinergika oder Parasympathikolytika.

Die Acetylcholin-Esterase besteht aus 4 identischen Untereinheiten und gehört zur Gruppe der Serin-Esterasen. Ein Mol dieses Enzyms hydrolysiert rund 25 000 Mol Acetylcholin pro Sekunde. Diese extrem hohe Umsatzgeschwindigkeit ist wesentlich für die rechtzeitige Beendigung der durch Acetylcholin übertragenen Nervenimpulse (in 0,1 ms ist alles im synaptischen Spalt vorhandene Acetylcholin hydrolysiert). Bekannte (reversible) Hemmstoffe der Acetylcholin-Esterase sind Demecariumbromid, Neostigmin, Pyridostigminbromid sowie Physostigmin und verwandte Carbaminsäureester. Eine irreversible Hemmung wird auch durch Diisopropyl-

fluorophosphat, Parathion (=E605), Tetrastigmin oder durch Phosphor-organische Verbindungen (die z.T. als Kampfgase oder Schädlingsbekämpfungsmittel verwendet werden, z.B. Phosgen, Alkylphosphate, etc.) herbeigeführt.

Zu den Parasympathikomimetika zählen neben den Acetylcholin-Esterase-Hemmern auch Cholinester, wie (neben Acetylcholin) Bethanechol, Carbachol und Methacholin, und Alkaloide, wie Muscarin und Pilocarpin. Weiters wirken die Cholinesterasehemmer Physostigmin und Galanthamin aber auch z.B. (+)-2-Methylpiperidine als Kanal-Aktivatoren am nicotinischen Acetylcholinrezeptoren. Auch gibt es nicotinische (Nicotin, Cytisine, Lobeline, Anatoxin-a, Epibatidine, 2,4-Dimethyl-cinnamylidene anabaseine, 2,4-Dimethyloxybenzylidene anabaseine und ABT-418, das Isoxazol-Isostere von Nicotin) und muscarinische Rezeptor-Agonisten (RS86, Arecoline, Oxotremorine, AF102B, Azaspirodecane, etc.).

Seit wenigen Jahren stehen zur Behandlung der Demenz vom Alzheimerstyp Medikamente zur Verfügung, die dem zentralnervösen Mangel an Acetylcholin bei dieser Erkrankung entgegenwirken und so die Hirnleistung verbessern. In Österreich sind in dieser Indikation die Substanzen Galanthamin (Nivalin®), Tacrin (Cognex®), Donepezil (Aricept®) und Rivastigmin (Exelon®) zugelassen. Weitere zentrale Hemmer der Acetylcholin-Esterase sind weltweit in Entwicklung (z.B. Metrifonate®, Bayer Corporation; Synapton®=Physostigmin slow release, Forest Laboratories; Galantamine-Reminyl, Janssen Pharmaceutica; Eptastigmine, Mediolanum; Velnacrine, Hoechst-Roussel; Suronacrine, Hoechst-Roussel; Huperzine A, Chinese Academy of Science; NX-066, Astra Arcus; KA-672, Schwabe; etc.). Weiters werden zur Zeit eine Reihe an Agonisten des cholinergen Systems, insbesondere M1-Agonisten, in ihrer Wirkung bei Demenz vom Alzheimerstyp klinisch oder vorklinisch getestet (z.B. Memric®, SmithKline Beecham; Talsaclidine®, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; etc.). Der parenteral zu verabreichende Hemmer der Acetylcholin-Esterase Physostigmin ist in praktisch allen Ländern der Welt als Antidot bei Vergiftungen mit anticholinergen Substanzen (Atropin, Antidepressiva, Neuroleptika, ...) in Ampullenform seit Jahrzehnten zugelassen. In Österreich als Anticholinium-Ampullen mit Indika-

tion "Antidot bei Vergiftungen, zentral anticholinerges Syndrom".

Neben den Demenzen, also den chronischen organisch bedingten psychischen Störungen, gibt es die akuten organischen Psychosen, die im Laufe der Geschichte der Psychiatrie sehr unterschiedliche Namen trugen. Heute sprechen beide internationalen Diagnosesysteme psychiatrischer Krankheiten vom akuten Verwirrheitszustand und verwenden den Begriff Delir synonym. Die Inzidenz der akuten Verwirrheitszustände ist bedeutend größer als die der Demenzen. Das Auftreten eines akuten Verwirrheitszustands ist Folge akuter Beeinträchtigung der Funktion des zentralen Nervensystems und kann in jedem Alter auch ohne strukturelle Schädigung des Hirngewebes auftreten. Allerdings ist hohes Lebensalter ein Risikofaktor für das Auftreten akuter Verwirrheitszustände, jedoch leiden nur etwa 25 % der Patienten mit akutem Verwirrheitszustand an internen Krankenhausabteilungen auch an einer Demenzerkrankung (Erkinjuntti et al (1986) Arch Int Med 146:1923-1926). Eine Vorschädigung des Gehirns wie sie beim dementen Patienten besteht, erhöht die Wahrscheinlichkeit bei akuter Funktionsstörung ein Delir zu entwickeln. Die Ursachen eines akuten Verwirrheitszustands sind überaus zahlreich.

Die häufigsten akuten Verwirrheitszustände treten heute an internen und chirurgischen Stationen in Folge interner Krankheiten bzw. nach Traumen oder nach Operationen auf. Weiters treten akute Verwirrheitszustände auch nach nicht anticholinergen Intoxikationen (z.B. durch Lithium, siehe geschilderter Einzelfall) oder bei Substanzentzug (Alkoholentzug, Tranquilizerentzug) auf. Akute Verwirrheitszustände verlängern die Krankenhausaufenthalte, erhöhen die Komplikationsraten der zugrundeliegenden Erkrankungen und erhöhen die Mortalität dieser Erkrankungen. Ihre Behandlung erfolgt derzeit einerseits durch den Versuch die Ursache zu beseitigen (z.B. Erhöhung des Blutdrucks, Antibiotikagabe bei Pneumonie, ...) und bei Selbstgefährdung oder Fremdgefährdung der verwirrten und oft erregten Patienten durch Gabe hochpotenter Neuroleptika, die ihrerseits nebenwirkungsreich sind.

Generell wird unter einem anticholinergen Delir ein Delir verstanden, das unter Gabe von anticholinerg wirkenden

Substanzen auftritt. Als nicht-anticholinerge Delirien werden hingegen Delirien bezeichnet, die auftreten, ohne daß anticholinerg wirkende Substanzen im Vorfeld (also in der Regel 48 - 72 h vorher) verabreicht wurden.

Bei der Behandlung von Delirien steht daher gegenwärtig vor allem die Therapie der organischen Ursache im Vordergrund der Behandlung. Die Ermittlung der Ursache, auf die dann die (medikamentöse) Delir-Behandlung abgestellt wird ist jedoch aufgrund der Vielzahl an möglichen Ursachen äußerst aufwendig und zeitraubend, so daß eine schnelle Behandlung in der Regel schwierig ist. In der Regel geht man zuerst immer von der Annahme eines medikamentös verursachten Delirs aus und setzt daher anfangs jede nicht vital induzierte und in jedem Fall jede anticholinerg wirkende Medikation, sowie Medikationen, die die Blut-Hirnschranke passierten, ab. Daneben muß bei einem heftig halluzinierenden und die nächtliche Ruhe anderer Mitpatienten störenden deliranten Patienten symptomatisch mit hochpotenten Neuroleptika (z.B. Haloperidol) behandelt werden. Eine solche neuroleptische Medikation des deliranten Patienten muß jeden Tag aufs neue bezüglich der Indikation und Dosis überprüft werden.

Andererseits weisen die akuten Verwirrheitszustände aber eine höhere Inzidenz als selbst dementielle und depressive Syndrome bei alten Menschen auf (so werden bei 30 bis 50 % der Patienten über 70 Jahre zu irgendeinem Zeitpunkt während einer internen Aufnahme akute Verwirrheitszustände beobachtet), so daß hier ein großer Bedarf an einer schnellen, universell anwendbaren Behandlung besteht.

Insgesamt wird geschätzt, daß etwa 10 % der intern oder chirurgisch hospitalisierten Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes irgendwann auch ein Delir durchmachen (Lipowski, JAMA 258 (1987), 1789-1792).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, eine Behandlung von nicht-anticholinergen Delir-Zuständen zur Verfügung zu stellen, die schnell und universell anwendbar ist, ohne daß es aufwendigster Ursachenforschung bedarf, so daß auch akute Verwirrheitszustände rasch und verläßlich verbessert, geheilt oder verhindert werden können.

Diese Aufgabe der Verbesserung, Heilung oder Verhinderung eines Delirs wird gelöst, indem zur Behandlung dieser nicht-choliner-gen Delirien Pharmaka verwendet werden, die direkt oder indirekt die Aktivität des zentralen cholinergen Nervensystems steigern, wie z.B. Acetylcholin-Esterase-Hemmer, cholinomimetische post-synaptische Rezeptoragonisten, speziell am M_1 - und M_3 -Rezeptor, nicotinische postsynaptische Rezeptoragonisten, Autorezeptorantagonisten im cholinergen System, Acetylcholinrezeptorkanal-Aktivatoren, M_2 -Rezeptorantagonisten und Kombinationen dieser Substanzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Effektoren des zentralen cholinergen Nervensystems zur Herstellung einer Präparation zur Behandlung oder Verhinderung von nicht-anticholinergem Delir. Überraschenderweise können durch die erfindungsgemäße Behandlung die akuten Verwirrheitszustände schnell und effektiv bekämpft werden, obwohl sie keinen primären Zusammenhang mit nicht-anticholinergen Delirien zu haben scheinen. Während also bislang ausschließlich bei Verdacht auf ein medikamentös induziertes anticholinerges Delir der dafür zugelassene Cholinesterase-Hemmer Physostigmin parenteral verabreicht worden ist (was zu einer gewöhnlich guten Aufhellung des anticholinergen Delirs und Verbesserung der Orientierung des Patienten führt), war die Verabreichung derartiger Substanzen für nicht-anticholinerge Delirien bislang nicht in Erwägung gezogen worden, insbesondere weil bisher kein Zusammenhang der erfindungsgemäß behandelten Delirien mit dem cholinergen System vermutet worden war.

Unter Effektoren des zentralen cholinergen Nervensystems werden erfindungsgemäß Medikamente verstanden, die zu vermehrter Aktivität cholinergischer Synapsen führen, indem mehr Acetylcholin ausgeschüttet wird (z.B. Aminopyridin), weniger Acetylcholin abgebaut wird (oder Acetylcholin langsamer abgebaut wird) (z.B. Cholinesterase-Hemmer) oder zentrale cholinerge Synapsen erregt werden (z.B. muscarinische und/oder nicotinische Agonisten) oder die anticholinerge Wirkung auf diese Synapsen verstärkt wird (Acetylcholin-Rezeptorkanal-Aktivatoren) oder Autorezeptor-Agonisten des cholinergen Systems.

So können erfindungsgemäß auch Patienten nach langen Operationen mit Blutverlust, intraoperativer Hypoxie, präoperativ schlechtem kognitiven Status oder sehr hohem Lebensalter, also Patienten bei denen Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs vorliegen nach ihrer Operation mit Aktivatoren des cholinergen Systems behandelt werden, um die Entwicklung des Delirs gar nicht erst zuzulassen (sekundäre Prävention des Delirs).

Mit der vorliegenden Erfindung konnte aber belegt werden, daß pathophysiologisch den meisten akuten Verwirrheitszuständen wahrscheinlich eine funktionelle Imbalance verschiedener Transmittersysteme zugrundeliegt, wobei es wahrscheinlich zu einem relativen Überwiegen monaminerger Systeme kommt und das cholinerge System relativ unteraktiv ist.

Auf diesem Ansatz aufbauend kann daher jedes, nicht nur das anticholinerge Delir, durch eine cholinomimetische Therapie bekämpft, abgekürzt bzw. aufgehellt werden. Dies hat sich in einer Einzelfallbeobachtung eindrucksvoll bestätigt.

Die vorliegende Erfindung betrifft also die Therapie akuter Verwirrheitszustände jeglicher Art und Ursache mittels pharmakologischer Aktivierung des cholinergen Systems z.B. durch die modernen Acetylcholin-Esterase-Hemmer wie Rivastigmin, Galanthamin, Tacrin oder Donepezil oder Folgepräparate mit direkter oder indirekter cholinomimetischem Angriffspunkt. Während diese Therapie beim anticholinergen Delir - aufgrund der bisherigen Behandlungspraxis, die stets in die Ursachenbekämpfung wies - naheliegend ist, ist sie bei allen anderen Delirien eine völlig neue therapeutische Indikation dieser für die Therapie der Demenz vom Alzheimerotyp entwickelten oder gerade in Entwicklung befindlichen Medikamente.

Die Definition des akuten Verwirrheitszustandes oder Delirs war in ihrer Geschichte oft unscharf. So geht der Begriff der „organischen Psychose“ auf K.Bonhoeffer zurück, der zwischen akuten "exogenen Reaktionstypen", also ätiologisch unspezifischen Reaktionen des Gehirns auf akute Schädigungen und chronischen exogenen Reaktionstypen unterschied. Letztere sind z.B. die Hirnleistungsschwäche, also die Störung von Gedächtnis und Denken,

oder die Demenz, die damals nur bei schwerer irreversibler Hirnleistungsschwäche diagnostiziert wurde. Können so im weiteren Sinne also alle psychischen Störungen infolge von Hirnschädigungen "organische Psychosen" genannt werden, wird der Begriff "organische Psychose im engeren Sinn" häufig nur auf die akuten Psychosen bei Hirnschädigung angewandt und entspricht damit dem international unüblichen geschichtlichen Begriff des "akuten exogenen Reaktionstypus". Andere synonym verwendete Begriffe sind die "symptomatischen Psychosen", die "körperlich begründbaren Psychosen" oder der die Reversibilität dieser Zustandsbilder ausdrückende Begriff der "Funktionspsychosen". Dem letzten Begriff ähnlich ist auch der hoffnungsfrohe Begriff des "Durchgangssyndroms".

Heute werden nicht mehr diese Begriffe für die "organischen Psychosen im engeren Sinn" gebraucht, sondern es wird nur mehr die moderne international gebräuchliche diagnostische Entität "Akuter Verwirrheitszustand (=Delirium)" verwendet, deren Umfang heute allgemein anerkannt und definiert ist.

So sind die oben beschriebenen "organischen Psychosen im engeren Sinn" in beiden heute verwendeten modernen psychiatrischen Diagnosesystemen, also dem DSM-IV (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, D.C, APA, 1994) und dem ICD-10 (ICD-10, WHO, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Bern, H.Huber, 1991) so benannt und sehr ähnlich definiert worden. Heute spricht das Diagnosesystem der American Psychiatric Association APA, das Diagnostic and Statistic Manual DSM in seiner 4. Überarbeitung (DSM-IV, 1994) vom Delir und unterteilt in

- (1) Delir auf Grund eines medizinischen Krankheitsfaktors, also z.B. postoperatives Delir, Delir nach hypoglykämischem Koma, Delir nach Reanimation, ...)
- (2.1) Substanzinduziertes Delir, Unterform Substanzintoxikationsdelir, also z.B. Delir nach Intoxikation mit Alkohol, Amphetaminen, Opiaten, Atropin, etc. bzw.
- (2.1) Substanzinduziertes Delir, Unterform Substanzentzugsdelir, also Delir im Alkoholentzug, Drogenentzug, Schlafmittelentzug, etc. und

- (3) Delir aufgrund multipler Ätiologien. Bei unsicherer Ursache, wird
- (4) ein "nicht näher bezeichnetes Delir" diagnostiziert.

Im Diagnosesystem der Weltgesundheitsorganisation WHO, dem ICD-10 (1991), wird unter den organischen psychischen Störungen neben den Demenzen, das "Delir, nicht durch Alkohol oder psychotrope Substanzen bedingt" definiert.

Da ein Delir bei jeder hirnorganischen Grundkrankheit wahrscheinlicher auftritt, gibt es immer wieder auch Patienten, die an einer Demenz leiden, welche augenblicklich durch ein Delir kompliziert ist. Hier diagnostiziert das DSM-IV zuerst die Demenz und mit Zusatzziffer ein zusätzlich vorhandenes Delir, während im ICD-10 in erster Linie das Delir als "Delir bei Demenz" diagnostiziert wird. Wichtig ist, daß die überwiegende Zahl der akuten Verwirrheitszustände nicht an das Vorliegen einer Demenzerkrankung gebunden ist.

In der Klinik bezeichnen Delirien (akute Verwirrheitszustände) eine gewöhnlich recht plötzlich auftretende und vorübergehende Störung intellektueller Funktionen mit immer vorhandener Störung der Aufmerksamkeit (qualitative und quantitative Bewußtseinsstörung) häufig begleitet von Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und psychomotorischen Auffälligkeiten (hypoaktives oder hyperaktives Delir).

Wahrnehmung, Denken und Gedächtnisfunktionen sind bei akuten Verwirrheitszuständen teilweise oder schwer gestört. Die Wahrnehmungsschärfe nimmt ab, es kommt zu Fehlinterpretationen von Wahrnehmungen, die für den Eindruck der Verwirrung verantwortlich sind. Neben illusionären Verkennungen kommen auch insbesondere optische Halluzinationen vor, die nicht nur einfache Inhalte, sondern auch sich bewegende Menschen, Tiere und ganze Szenarien umfassen. Bei plötzlichem Auftreten solcher Phänomene sind die Patienten gewöhnlich äußerst ängstlich, versuchen zu fliehen oder gegen die Erscheinungen zu kämpfen.

Das Denken ist desorganisiert, Denken und Sprache inkohärent, die Überstiegsfähigkeit geht verloren, abstrakte Konzepte können

nicht mehr begriffen werden, die Fähigkeit des "inneren Vorstellens" (e: imagery) geht verloren. Die Patienten antworten daher zufällig und sinnlos, ohne diese Sinnlosigkeit selbst zu bemerken. Die Wahrnehmungs- und Denkstörung gemeinsam mit der immer gestörten Gedächtnisfunktion begünstigt das Auftreten von wahnhaften Interpretationen und Wahngewißheiten. Als Folge dieser intellektuellen Störung ist die Orientierung zu Zeit und Ort, gelegentlich auch zur Situation, selten zur Person, verlorengegangen.

Die Aufmerksamkeit ist immer gestört, was sich auch im pathologischen EEG nachvollziehen läßt. Die Patienten sind hochgradig ablenkbar, können ihre Aufmerksamkeit nicht willentlich modulieren oder neuen Inhalten zuwenden. Die Aufmerksamkeitsstörung zeigt sich z.B. in gestörtem Zahlen- oder Buchstabennachsprechen. Bei leichten akuten Verwirrheitszuständen ist die Aufmerksamkeit stark schwankend, so daß einzelne Leistungen plötzlich sehr gut, Sekunden später wiederum überhaupt nicht erbracht werden können. Diese Schwankungen der Aufmerksamkeit sind in einigen Minuten dauernden Konzentrationstests (z.B. Durchstreichtests) gut beobachtbar. Die Störung der Aufmerksamkeit zeigt auch eine große Überlappung mit dem Begriff des gestörten Bewußtseins. Die qualitative Bewußtseinsstörung der Verwirrtheit kann jedoch auch mit einer nur sehr geringen quantitativen Bewußtseinsstörung (Müdigkeit) einhergehen.

Die Wachheit der Patienten ist untertags oft herabgesetzt, besonders typisch nicken die Patienten untertags immer wieder ein, während sie nachts leicht aufwachen bzw. überhaupt wach sind und dann auch besonders agitiert und ängstlich Unruhe verbreiten. In schweren Fällen ist der Schlaf-Wach-Rhythmus vollkommen umgekehrt. Bei diesen Patienten ist eine erhöhte Aktivität und Unruhe besonders in den späten Nachmittags- und Abendstunden typisch.

Delirante Patienten können eine herabgesetzte oder gesteigerte Psychomotorik bieten, die sich in der Gestik und in der Sprache äußert. Während Patienten mit gesteigerter Psychomotorik vom Pflegepersonal und von Angehörigen rascher identifiziert werden,

besteht die Gefahr, daß inaktive Patienten nicht als Verwirrtheitszustand diagnostiziert und behandelt werden.

Die Stimmung deliranter Patienten kann depressiv, häufig aber auch dysphorisch (grantig-reizbar) gefärbt sein, was mit der erhöhten Reagibilität auf Außenreize zu tun hat. Das sympathische Nervensystem ist übererregbar, es können vegetative Symptome wie starkes Schwitzen, Tachykardie, Schwankungen von Blutdruck und Puls, Gesichtsröte, weiter gestellte Pupillen, Angst und Wutreaktionen auftreten.

Erfindungsgemäß werden daher alle Delirien behandelt, die nicht-anticholinerg sind, d.h. bei welchen das Delir nicht durch z.B. anticholinerge Intoxikation (z.B. durch Tollkirschenvergiftung oder Vergiftung mit anderen Tropan-Alkaloiden) oder durch Degenerierung des cholinergen Systems bei degenerativer Demenz bedingt ist (vgl. Int. Psychoger. 3(2) (1991), 373-395; Psych. Clin. Neuroscience 248 (Supp. 1) (1998), S. 59).

Bevorzugterweise wird erfindungsgemäß ein postoperatives Delir, ein Delir während interner Erkrankung oder ein posttraumatisches Delir behandelt. Besonders bei diesen klinisch äußerst wichtigen Delirien steht bislang keine befriedigende medikamentöse Therapie zur Verfügung.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Behandlung von Delirien, die durch nicht-anticholinerge Intoxikationen bedingt ist.

Ein weiteres Einsatzgebiet der Erfindung liegt in der Behandlung von Substanzentzug-Delirien, bei welchen ebenfalls ein ganz besonders großer Bedarf an effektiven Behandlungsverfahren herrscht.

Weiters kann erfindungsgemäß auch ein Delir, welches durch hypoglykämische Prozesse, insbesondere hypoglykämisches Koma, bedingt ist, gut behandelt werden.

Häufig treten Delirien auch in Zusammenhang mit Reanimation auf, welche selbstverständlich ebenfalls erfindungsgemäß behandelt werden können.

Allen angeführten Delirien ist gemein, daß sie keinen vordergründigen Zusammenhang mit dem cholinergen System zu haben scheinen, wodurch deren effektive Behandlung mit den erfindungsgemäßen Maßnahmen besonders überraschend ist.

Die Differentialdiagnose der akuten Verwirrheitszustände (des Delirs) ist aus der Psychopathologie im Querschnitt und der Information über den Verlauf aus der Fremdanamnese möglich. Einen spezifischen diagnostischen Test gibt es nicht, wenn auch ein Delir bei unauffälligem EEG ausgeschlossen werden kann. Neben einer Demenz muß bei Diagnose eines Delirs auch eine Schizophrenie, eine Manie und ein psychogener Dämmerzustand ausgeschlossen werden. Darüber hinaus werden auch immer wieder Aphasien nach Schlaganfällen besonders bei älteren Menschen mit Delirs verwechselt. Schizophrene Exazerbationen, auch beim älteren Menschen, gehen eher mit auditorischen als mit visuellen Halluzinationen einher. Darüber hinaus ist in diesen delirant anmutenden Zuständen bei endogenen Psychosen das EEG in der Regel unauffällig.

Die wesentliche Unterscheidung zwischen dem reinen Delir und einer Demenzerkrankung bringt die Anamnese, wobei das Delir akut beginnt und oft nachts erstmals von Angehörigen oder Pflegepersonal beobachtet wird, während die Demenz schleichend beginnt und im Tagesablauf entdeckt wird. Während der Zustand des dementen Patienten über Tage und Wochen relativ stabil ist, kommt es beim Delir zu starken Fluktuationen auch innerhalb des Tages und häufigen kurzen Episoden guter Orientierung. Die Aufmerksamkeit ist bei beginnenden Demenzen in der Regel nicht herabgesetzt bzw. wirken diese Patienten sehr bemüht und wach, wohingegen delirante Patienten sehr leicht ablenkbar sind und damit unkonzentriert wirken.

Es gibt keine repräsentative epidemiologische Untersuchung zur Häufigkeit akuter Verwirrheitszustände, jedoch weisen Untersuchungen an auf internen Stationen aufgenommenen Patienten darauf

hin, daß die akuten Verwirrheitszustände eine größere Inzidenz als selbst dementielle und depressive Syndrome bei alten Menschen haben. Akute Verwirrheitszustände werden bei 30 bis 50 % der Patienten über 70 Jahre zu irgendeinem Zeitpunkt während einer internen Aufnahme beobachtet.

Die Behandlung erfolgt also erfindungsgemäß durch Verabreichung einer geeigneten Dosis eines Mittels, welches direkt oder indirekt die Aktivität des (zentralen) cholinergen Nervensystems zu steigern vermag, an einen Patienten. Da eine große Anzahl derartiger Medikamente bereits für andere Indikationen am Markt ist, kann die Dosis für die erfindungsgemäße Behandlung auf Grundlage der bereits angewendeten Dosierungen ermittelt werden. Aufgrund der guten Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Behandlung ist die Gabe von Neuroleptika erfindungsgemäß nicht mehr erforderlich.

Begleitende Behandlungsmaßnahmen sind jedoch wie bei der bisherigen Behandlungspraxis sinnvoll: So sollte der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt kontrolliert werden und die Ernährung und Versorgung mit den notwendigen Vitaminen und Spurenelementen sichergestellt werden.

Ein in Realitätsorientierung trainiertes Pflegepersonal beschleunigt die Reorientierung deliranter älterer Menschen nachweislich. Die Patienten sollten in ruhigen, gut beleuchteten Räumen verweilen, dort auch gewohnte Objekte um sich haben und auch eine Uhr und einen Kalender sowie Tageszeitungen zur Verfügung haben. Die Patienten sollten immer wieder auf ihren Orientierungssinn angesprochen und verbal reorientiert werden.

Ein Delir ist per definitionem eine vorübergehende Erkrankung, die in der Regel nur einige Tage bis zu wenigen Wochen dauert. Aber ein Delir ist wegen der begleitenden massiven vegetativen Symptomatik beim multimorbiden älteren Patienten eine gefährliche Krankheitskomplikation. Nicht nur kommt es über die Belastung des Herzkreislauf-Systems zu einer verschlechterten kardialen Situation, sondern es sind im Zustand der Verwirrtheit auch Selbstbeschädigungen und Verletzungen möglich. Darüber hinaus entfernen sich delirante Patienten die intravenösen Katheter, öffnen sich Verbände und stürzen besonders leicht nachts

aus dem Bett. Werden die Patienten zu stark sediert, drohen tiefe Beinvenenthrombosen und Pulmonalembolien. Insgesamt ist die Mortalität des Delirs wissenschaftlich schwer abzuschätzen, weil die deliranten Zustände auch bei ernststen extracerebralen Erkrankungen begleitend auftreten und die Mortalität dieser Erkrankungen dann nicht von der Mortalität des Delirs getrennt werden kann.

Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe von Levkoff (Arch. Intern. Med. 152 (1992), 334-40) legen nahe, daß zahlreiche Patienten nach Erleiden eines akuten Verwirrtheitszustandes wiederum solche Zustände erleiden können, die völlige Restitutio ad integrum also nicht bei allen Patienten wie erhofft eintritt. Diese Persistenz der Symptome ist gegenwärtig Inhalt internationaler Forschung und in ihrer Pathophysiologie unklar.

Erstaunlicherweise gibt es zur Zeit keine international anerkannte Theorie zu den cerebralen Entstehungsbedingungen eines deliranten Syndroms. Insbesondere ist auch die Frage, ob es sich bei einem Delir um die Folge einer diffusen Hirnfunktionsstörung oder um eine lokalisierte Störung, z.B. in unserem Aufmerksamkeitssystem handelt, unbeantwortet. Beeinflußt durch die leichte Auslösbarkeit eines Delirs durch anticholinerg wirkende Substanzen gibt es auch eine biochemische Theorie der Imbalance zentral cholinerg und monaminerg (noradrenerg und/oder serotonerg und/oder dopaminerg) Mechanismen als Grundlage des Delirs. Wahrscheinlich liegen den zahlreichen deliranten Syndromen verschiedene pathogenetische Mechanismen in teils gut lokalisierbaren Systemen, teils als Folge diffuser cerebraler Störungen zugrunde. Während delirante Syndrome nach Hypoglykämien, nach Herzrhythmusstörungen bzw. Blutdruckabfällen sicherlich Ausdruck von Funktionsstörungen von Nervenzellen und Neuronensystemen in weiten Teilen des Großhirns darstellen, sind andere delirante Syndrome, wie z.B. die Korsakoff-Psychose, Ausdruck von umschriebenen Läsionen im Stammhirn und Zwischenhirn.

Einen ganz anderen Zugang zur Pathogenese der Verwirrtheitszustände liefert der Begriff der Homöostase. Es ist ein gerontologisches Prinzip, daß eine wichtige Auswirkung der Alterung eines Lebewesens seine fortschreitend geringer werdende Anpassungsfä-

higkeit an Veränderungen der Umwelt darstellt, wie sie eben im Falle des Gehirns durch Medikamente, Hypoglykämien und fokale Läsionen zustande kommen. Strukturen und Funktionen von Teilen des Organismus besitzen in unterschiedlichen Lebensphasen unterschiedliche Flexibilität, innerhalb derer bei Belastungen der Normbereich des Funktionierens eingehalten werden kann. Diese Anpassungsfähigkeit ist das Resultat einer Vielzahl von Einzelreaktionen z.B. auf Synapsenniveau, die von der Wissenschaft gewöhnlich isoliert analysiert werden. Nervenzellen, Neuronensysteme, das Gehirn und unser Körper befinden sich zu jeder Zeit in einem dynamischen und wechselseitig voneinander abhängigen Zustand, der als Homöostase bezeichnet wird und ein Steady-State-Gleichgewicht ist, das sich nur innerhalb eines gewissen Bereichs auf Störungen einstellen kann. Ein derartiges Fließgleichgewicht garantiert Kontinuität, gibt aber auch die Möglichkeit zur Anpassung. Prozesse, die der Aufrechterhaltung der Homöostase dienen, sind Systeme der Adaptivität oder Kompensation.

Mit zunehmendem Alter wird die Kontrolle der Homöostase schwieriger, die Bandbreite des Normbereichs enger, die Stabilität und Kapazität der Kompensationsfähigkeit geringer. Dies drückt sich in einer wachsenden Störanfälligkeit aus, die bei den Funktionen des Bewußtseins, der Vigilanz, der Aufmerksamkeit oder der Orientierung das Delir bedeutet. Ein recht gut untersuchtes Beispiel einer im Alter weniger adaptierbaren zentralen Funktion ist die Thermoregulation, an deren Beispiel sich die altersabhängige Einschränkung der Anpassungsfähigkeit einer Gehirnfunktion zeigen ließ. Folge dieser gestörten Adaptivität ist auch die mit zunehmendem Lebensalter deutlich gesteigerte Empfindlichkeit auf Psychopharmaka.

Eine im zeitlichen Rahmen nicht mehr zu kompensierende Ausschwankung des Gleichgewichts verschiedener Transmittersysteme unseres Gehirns, sei es durch Psychopharmaka oder andere Störeinflüsse, führt zum Zusammenbruch der höchsten Ebene der cerebralen Homöostase, des Verarbeitens bewußter Denkinhalte. Folglich treten Delirien bei langsam wirkenden Störungen von Funktion oder Struktur des Gehirns nicht auf, sondern werden bei

sehr plötzlichen Veränderungen des Hirnfunktionsniveaus eher beobachtet.

Wie aus obigen Ausführungen hervorgeht, können unzählige Ursachen einem Delir zugrunde liegen. Klinisch wichtig ist die Unterscheidung von primär cerebralen und sekundär cerebralen Ursachen und das rasche Erkennen gut behandelbarer Ursachen wie Medikamentennebenwirkungen, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, Vitaminmangelzustände und kardiovaskuläre Störungen. Der bedeutendste Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs ist das Lebensalter. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der wichtigsten Ursachen akuter Verwirrtheit.

Tabelle: Die wichtigsten Ursachen akuter Verwirrheitszustände

1. primär cerebral:

- Schädel-Hirn-Trauma
- primär degenerative Erkrankungen
- raumfordernde Prozesse
- entzündliche Prozesse
- vaskulär-ischämische Prozesse
- Intoxikationen (nicht nur anticholinerge)
- O₂-Mangel (Anämie, respiratorische Insuffizienz)

2. sekundär cerebral:

- Postoperativ
- Nach Anästhesie (auch ohne Operation)
- Intoxikationen
- Medikamentennebenwirkungen
- kardiovaskuläre Störungen
- metabolisch-toxisch (Niere, Leber, ...)
- Wasser- und Elektrolythaushalt
- endokrine Störungen (Schilddrüse, Nebenschilddrüse)
- Mangel an Vitaminen oder Spurenelementen
- Infektionen
- Thermoregulationsstörungen
- Störungen der Sinnesorgane
- Streß

Das postoperative Delir ist einer der Hauptanwendungsbereiche der erfindungsgemäßen Therapie und soll deshalb kurz extra beschrieben werden. Bedingt durch die Zunahme an aufwendigen Ope-

rationen im Bereich der Herz- und Thoraxchirurgie, der Neurochirurgie, der Transplantationschirurgie aber auch der Unfallchirurgie, Bauchchirurgie etc. treten trotz Verbesserungen der Operations- und Narkosetechnik immer mehr postoperative Verwirrheitszustände auf. Einerseits vermindern die besseren Techniken zwar das Auftreten dieser gefürchteten Operations-Spätkomplikation, andererseits werden wegen der verbesserten Techniken immer schwerer kranke, multimorbide und auch immer ältere Menschen diesen Eingriffen unterzogen. Trotz der großen klinischen Bedeutung sind diese Verwirrheitszustände wenig beforscht, da diese psychiatrische Krankheit nur ganz selten in psychiatrischen Krankenhäusern behandelt wird. Die Inzidenz des postoperativen Deliriums schwankt je nach Studie und untersuchter Patientenpopulation bzw. Operation zwischen 0 % und 73,5 % (Dyer et al., Postoperative Delirium. Archives of Internal Medicine, 155 (13) (1995), 461-465). Das Auftreten eines postoperativen Deliriums ist ein Risikofaktor für eine erhöhte Komplikationsrate und erhöhte Mortalität, erhöht die Wahrscheinlichkeit der Pflegeheimweisung, verlängert die Krankenhausaufenthaltsdauer, es folgen mehr und damit teurere Wiederaufnahmen und der postoperative Verwirrheitszustand kann langdauernde geistige Folgen haben.

Ein Beispiel für die Häufigkeit der postoperativen Verwirrheitszustände kann die Orthopädie geben. In den 3 weltweit bislang durchgeführten prospektiven Studien erlitten zwischen 18 und 41 % der Patienten, die geplant einer Hüfttransplantation unterzogen wurden, diese Komplikation. In den 4 prospektiven Studien an Patienten mit Hüfttransplantation nach Schenkelhalsfraktur, also bei ungeplantem Eingriff nach Trauma, liegen die Häufigkeiten dieser psychiatrischen Komplikation bei 26 % bis 52 % der Patienten!

Die Erfindung wird anhand des folgenden Beispiels, auf das sie selbstverständlich nicht beschränkt ist, näher erläutert.

B e i s p i e l : Behandlung eines nicht-anticholinergen Delirs mit dem oral verabreichbaren modernen Hemmer der Acetylcholin-Esterase Rivastigmin

Eine 70-jährige Patientin leidet seit ihrem 35. Lebensjahr an einer manisch-depressiven Krankheit. Bis zuletzt bestanden keinerlei geistige Abbauerscheinungen. Nach einem Harnwegsinfekt bei Lithiumtherapie der manisch-depressiven Krankheit kommt es zu einer Lithiumintoxikation mit schwerem, hyperaktivem Delir, das zur stationären Aufnahme auf einer internen Station zwingt. Derartige Lithiumintoxikations-Deliria klingen in der Regel erst nach 6 - 8 Wochen vollständig ab. Die Patientin wird nach 4 Tagen in die Privatklinik überstellt und ist hochpsychotisch, uriniert in die Ecke des Zimmers, spricht mit der Nachttischlampe, halluziniert fremde Personen und Zwerge im Zimmer, flieht wiederholt die Station, glaubt das Pflegepersonal will sie töten, ist motorisch unheimlich unruhig und getrieben, nestelt an Bettdecke und Telefonkabel, schläft untertags immer wieder ein, ist jedoch die ganze Nacht auf. Die Patientin weint und lacht abwechselnd, fürchtet sich immer wieder plötzlich, um dann wieder zu lachen. Alle diese Symptome sind sehr instabil, stark wechselnd, die Patientin jedoch am Aufnahmetag nie wirklich ansprechbar. In der Delirium Skala nach Trzepacz (Psychiatry Research, 23, (1988), 89-97) wird ein Score von 29 (von 32 erreichbaren Punkten) entsprechend einem schweren Delir erreicht. Nach 48 Stunden Therapie mit Exelon® (Rivastigmin) in der Dosis von 2x1,5 mg ist die Patientin orientiert, halluziniert nicht mehr, erinnert sich zwar an ihre Wahnideen, distanziert sich jedoch von ihnen, ist noch leicht unruhig, leicht unkonzentriert, ist untertags noch schläfrig, jedoch besteht nächtens nur mehr diskrete Durchschlafstörung. Die Symptome sind nun stabil ohne besondere Schwankungen, der Deliriumscore sinkt innerhalb von 48 Stunden auf 8 Punkte. Nach 4 Wochen wird Rivastigmin (Exelon) abgesetzt und sogar jetzt noch treten für 2-3 Wochen Aufmerksamkeitsschwankungen, Schlafstörungen, Unruhe und Tagesschwankungen auf, wie sie nach dieser Zeit im Spontanverlauf der Lithiumintoxikation zu erwarten gewesen wären.

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verwendung von Effektoren des zentralen cholinergen Nervensystems zur Herstellung einer Präparation zur Behandlung von nicht-anticholinergem Delir.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Delir ein postoperatives Delir oder ein Delir während einer internen Erkrankung ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Delir durch nicht anticholinerge Intoxikationen bedingt ist.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Delir durch Substanzentzug bedingt ist.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Delir durch hypoglykämische Prozesse, insbesondere hypoglykämisches Koma, bedingt ist.
6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Delir durch Reanimation bedingt ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/AT 99/00284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/27 A61P25/28 A61P25/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>LEROI I. ET AL: "The care of patients with dementia." REVIEWS IN CLINICAL GERONTOLOGY, (1999) 9/3 (235-255). , XP000878802 page 238, column 1, paragraph 2 page 239, column 1, paragraph 3 page 243, column 1, paragraph 5 -column 2, paragraph 3</p> <p>—</p>	1,2
P,X	<p>GALASKO D.: "A clinical approach to dementia with Lewy bodies." NEUROLOGIST, (1999) 5/5 (247-257). , XP000878694 page 251, column 1, paragraph 2 - paragraph 3 page 255, column 2, paragraph 2 - paragraph 3</p> <p>—</p> <p>—/—</p>	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2000

Date of mailing of the international search report

15/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 99/00284

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 821 957 A (LILLY CO ELI) 4 February 1998 (1998-02-04) page 4, line 15 -page 5, line 35	1-4
X	WO 98 17214 A (BYMASTER FRANKLIN P ;LILLY CO ELI (US); SHANNON HARLAN E (US)) 30 April 1998 (1998-04-30) page 3, line 33 -page 4, line 5 page 1, line 6 - line 30	1,2
A	WO 98 31356 A (GOTO GIICHI ;OHTA HIROYUKI (JP); MIYAMOTO MASAOMI (JP); TAKEDA CHE) 23 July 1998 (1998-07-23) page 4, line 20 - line 25 page 15, line 25 -page 16, line 12 page 1	1-6
A	WILCOCK: "tacrine for senile dementia..." LANCET, no. 344, 1994, page 544 XP000876988 page 544, column 2, paragraph 2	1,2

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Patent claims 1-6 relate to a product/compound, respectively characterized by a desired pharmacological profile, i.e. activity as effectors of the central cholinergic nervous system.

The patent claims include therefore all products that have this property or quality. However, only a limited number of such products are supported by the description according to the terms of Article 5 PCT in the patent application. In the present case, the patent claims lack the appropriate support or the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. In addition, the patent claims also lack clarity as required under Article 6 PCT, whereby an attempt is made in said claims to define the product/method by the respectively desired result. The lack of clarity is such that it a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was directed at parts of the claims that seem to be clear, supported and disclosed according to the above-mentioned terms, i.e. the parts relating to the products and compositions cited in the description, while taking sufficiently into account the inventive concept on which the invention is based.

Claims that were fully searched : none

Claims that were not fully searched : 1-6

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT99/00284

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: -
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

2. See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter: International Application No

PCT/AT 99/00284

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0821957 A	04-02-1998	AU 3896597 A CA 2261942 A WO 9805208 A	25-02-1998 12-02-1998 12-02-1998
WO 9817214 A	30-04-1998	AU 4995797 A EP 0934040 A	15-05-1998 11-08-1999
WO 9831356 A	23-07-1998	AU 5495398 A EP 0952826 A JP 10259126 A US 5962535 A	07-08-1998 03-11-1999 29-09-1998 05-10-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/27 A61P25/28 A61P25/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>LEROI I. ET AL: "The care of patients with dementia." REVIEWS IN CLINICAL GERONTOLOGY, (1999) 9/3 (235-255). , XP000878802 Seite 238, Spalte 1, Absatz 2 Seite 239, Spalte 1, Absatz 3 Seite 243, Spalte 1, Absatz 5 -Spalte 2, Absatz 3</p>	1,2
P,X	<p>GALASKO D.: "A clinical approach to dementia with Lewy bodies." NEUROLOGIST, (1999) 5/5 (247-257). , XP000878694 Seite 251, Spalte 1, Absatz 2 - Absatz 3 Seite 255, Spalte 2, Absatz 2 - Absatz 3</p>	1,2

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. März 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/03/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 821 957 A (LILLY CO ELI) 4. Februar 1998 (1998-02-04) Seite 4, Zeile 15 -Seite 5, Zeile 35 ---	1-4
X	WO 98 17214 A (BYMASTER FRANKLIN P ;LILLY CO ELI (US); SHANNON HARLAN E (US)) 30. April 1998 (1998-04-30) Seite 3, Zeile 33 -Seite 4, Zeile 5 Seite 1, Zeile 6 - Zeile 30 ---	1,2
A	WO 98 31356 A (GOTO GIICHI ;OHTA HIROYUKI (JP); MIYAMOTO MASAOMI (JP); TAKEDA CHE) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Seite 4, Zeile 20 - Zeile 25 Seite 15, Zeile 25 -Seite 16, Zeile 12 Seite 1 ---	1-6
A	WILCOCK: "tacrine for senile dementia..." LANCET, Nr. 344, 1994, Seite 544 XP000876988 Seite 544, Spalte 2, Absatz 2 ---	1,2

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-6 beziehen sich auf ein Produkt/eine Verbindung, jeweils charakterisiert durch ein gewünschtes pharmakologisches Profil, nämlich die Aktivität als Effektoren des zentralen cholinergen Nervensystems.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich nicht ganz möglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt/Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die in der Beschreibung angegebenen Produkte und Zusammenstellungen unter angemessener Berücksichtigung der erfinderischen Idee die der Anmeldung unterliegt.

Ansprüche völlig gesucht: keinen.

Ansprüche nicht völlig gesucht: 1-6.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00284

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0821957	A	04-02-1998	AU	3896597 A	25-02-1998
			CA	2261942 A	12-02-1998
			WO	9805208 A	12-02-1998
WO 9817214	A	30-04-1998	AU	4995797 A	15-05-1998
			EP	0934040 A	11-08-1999
WO 9831356	A	23-07-1998	AU	5495398 A	07-08-1998
			EP	0952826 A	03-11-1999
			JP	10259126 A	29-09-1998
			US	5962535 A	05-10-1999

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.